

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039998**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.06

(21) Номер заявки
201990514

(22) Дата подачи заявки
2017.08.17

(51) Int. Cl. **A61K 9/00** (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ УМЕНЬШЕНИЯ ЧАСТОТЫ ОБОСТРЕНИЙ ХОБЛ УМЕРЕННОЙ/ТЯЖЕЛОЙ ХОБЛ СТЕПЕНИ

(31) 16184608.4

(32) 2016.08.17

(33) EP

(43) 2019.07.31

(86) PCT/EP2017/070850

(87) WO 2018/033598 2018.02.22

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КЪБЗИ ФАРМАЧЕУТИЧИ С.П.А. (IT)

(72) Изобретатель:
**Скури Марио, Коли Пьерфранческо,
Дельмонте Джузеппе (IT)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2015182459

SINGH DAVE ET AL.: "The bronchodilator effects of extrafine glycopyrronium added to combination treatment with beclometasone dipropionate plus formoterol in COPD: A randomised crossover study (the TRIDENT study)", RESPIRATORY MEDICINE, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 114, 26 March 2016 (2016-03-26), pages 84-90, XP029518719, ISSN: 0954-6111, DOI: 10.1016/J.RMED.2016.03.018 page 85, column 1, paragraph 3-4, page 89, column 2, paragraph 2-3

WO-A1-2014033057

US-A1-2015150787

(57) Изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени в подгруппе пациентов с более чем одним обострением в течение предыдущего года терапии путем введения двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.) субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей фиксированную комбинацию (a) гликопиррония бромид в количестве, достаточном для доставки от 5 до 26 мкг за нажатие; (b) формотерола в количестве, достаточном для доставки от 3 до 15 мкг за нажатие; и (c) дипропионата беклометазона (БДП) в количестве, достаточном для доставки от 50 до 250 мкг за нажатие.

B1

039998

039998

B1

Предпосылки создания изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени.

Обсуждение предпосылок создания изобретения

Гликопиррония бромид (также известный как гликопирролат) представляет собой длительно действующий мускаринический антагонист (ДДМА), особенно активный в качестве антагониста холинэргических рецепторов подтипа М3, который используют для уменьшения слюноотделения, связанного с введением определенных анестетиков, а также в качестве вспомогательной терапии при пептических язвах. Сообщалось также, что он эффективен при лечении астматических симптомов (Hansel et al., Chest, 2005; 128:1974-1979, содержание публикации включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

В WO 2005/107873, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыто применение гликопирролата для лечения детской астмы.

В WO 01/76575, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыт препарат с контролируемым высвобождением для легочной доставки гликопирролата. Препарат предназначен для использования в лечении респираторного заболевания, в частности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Основное внимание в заявке уделено сухим порошковым препаратам, подходящим для доставки при помощи ингалятора сухого порошка (ИСП).

В WO 2005/074918, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыты комбинации гликопирролата с глюкокортикоидными лекарственными средствами и их применение для лечения заболеваний дыхательных путей.

В WO 2005/110402, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыты комбинации гликопирролата и длительно действующего β -2-агониста (ДДБА) класса индана или производных бензотиазол-2-она для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей.

В WO 2006/105401, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыты комбинации ДДМА, ингаляционного кортикостероида (ИКС) и ДДБА для предотвращения и лечения респираторных, воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей. Антихолинэргический препарат, необязательно, представляет собой гликопирролат.

В соответствии с WO 2007/057223 и WO 2007/057222, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, комбинации гликопиррония бромида, соответственно, с противовоспалительным ИКС и, в частности, с мометазона фуруатом, приносили терапевтическую пользу при лечении воспалительных и обструктивных заболеваний дыхательных путей.

В WO 2007/057221 и WO 2007/057219, содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыты комбинации соли гликопиррония с инданильным производным ДДБА (или аналога) и, соответственно, с противовоспалительным стероидом и, в частности, с мометазона фуруатом.

Формотерол представляет собой ДДБА, для которого характерно быстрое начало действия и способность вызывать релаксацию гладкой мускулатуры бронхов и открывать воздушные пути для уменьшения бронхиальной обструкции. Его обычно используют для контролирования астмы и других респираторных патологических состояний.

Эффективный комбинированный терапевтический препарат, включающий формотерола фумарат и ИКС беклометазона дипропионат (БДП), стал доступен под торговым названием фостер®. Фостер® разработан для аэрозольной доставки в легкие с использованием дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ). Давно известно, что аэрозольные растворы формотерола фумарата являются относительно нестабильными и имеют короткий срок годности при хранении в неоптимальных условиях. Препарат фостер® содержит соответствующее количество неорганической кислоты для стабилизации формотерольного компонента (как описано в EP 1157689, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме).

Ингаляционные сухие порошковые (ИСП) препараты гликопиррония бромида, отдельно или в комбинации с ДДБА индакатерола малеатом, были одобрены для применения и находятся на рынке в течение нескольких лет в качестве препаратов для длительного поддерживающего лечения обструкции дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Позже для этих же целей был одобрен вводимый ДАИ совместный суспензионный препарат твердых частиц гликопиррония бромида (10,4 мкг за нажатие) и твердых частиц формотерола фумарата (4,8 мкг за нажатие) с пористыми частицами 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (ДСФХ) и хлорида кальция.

В US 2011/0150782, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, раскрыт стабильный вводимый ДАИ препарат раствора, представляющего собой комбинацию гликопиррония бромида, формотерола или его соли и беклометазона дипропионата (БДП).

В US 2015/0182450 и US 2015/0182459, содержание которых включено в настоящий документ по-

средством ссылки в полном объеме, раскрыт вводимый ДАИ препарат раствора, представляющего собой комбинацию гликопиррония бромид, формотерола или его соли и БДП, в котором уровень удельной деградации продукта, вследствие взаимодействия формотерола и гликопиррония бромид, сведен к минимуму после хранения в определенной укупоренной таре.

Однако существует потребность в клинически используемом аэрозольном препарате, который, объединяя в одном ингаляторе терапевтическую пользу бронходилататоров формотерола и гликопиррония бромид с противовоспалительным эффектом беклометазона дипропионата, будет особенно эффективным для лечения умеренной/тяжелой ХОБЛ, в частности для уменьшения уровня обострений у пациентов, получавших лечение двойной ингаляционной терапией, включающей использование ИКС+ДДБА, ИКС+ДДМА и ДДБА+ДДМА, или получавших один ДДМА ингаляцией и перенесших более одного обострения в течение последнего года.

Обострение ХОБЛ, согласно определению в руководстве, выпущенном организацией "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD)" (2015), представляет собой острое состояние, характеризующееся усилением симптомов респираторного заболевания у пациента, которое выходит за рамки нормальных ежедневных вариаций и приводит к замене лекарственных препаратов.

Сущность изобретения

Изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени в подгруппе пациентов с более чем одним обострением в течение предыдущего года терапии путем введения двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.) субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей фиксированную комбинацию

- (a) гликопиррония бромид в количестве, достаточном для доставки от 5 до 26 мкг за нажатие;
- (b) формотерола в количестве, достаточном для доставки от 3 до 15 мкг за нажатие; и
- (c) дипропионата беклометазона (БДП) в количестве, достаточном для доставки от 50 до 250 мкг за нажатие,

все из которых полностью растворены в пропелленте на основе гидрофторалкана (ГФА) и соразтворителе, при этом указанная фармацевтическая композиция для ингаляции дополнительно содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизирующего средства, при этом скорость обострения ХОБЛ умеренной/тяжелой снижается на более чем 20% по сравнению со сравнительной ингаляционной терапией, включающей введение тройной комбинации из одного длительно действующего мускаринового антагониста (ДДМА), состоящего из тиотропия бромид 18 мкг за нажатие, одним нажатием один раз в день, и фиксированной дозы комбинации длительно действующего β -2-агониста (ДДБА) и ингаляционного кортикостероида (ИКС), состоящей из раствора дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) с фиксированной дозой формотерола 6 мкг за нажатие и беклометазона дипропионата 100 мкг за нажатие, вводимого двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает уменьшение частоты обострений умеренной и тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в течение последнего года лечения, после 52-недельного приема препарата терапии 1, ДАИ, по изобретению относительно пациентов, получавших препарат сравнительной терапии 3 (БДП+ФФ, ДАИ, плюс тиотропий, ИСП) (ITT=анализ всех включенных пациентов).

Фиг. 2 показывает уменьшение частоты обострений умеренной и тяжелой ХОБЛ у всех пациентов после 52-недельного приема препарата терапии 1, ДАИ, по изобретению относительно пациентов, получавших препарат сравнительной терапии 2 - тиотропия бромид, ИСП (ITT=анализ всех включенных пациентов; PP=анализ в соответствии с протоколом).

Фиг. 3 показывает уменьшение частоты обострений умеренной и тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших одно или более обострений в течение предшествующего года лечения, после 52-недельного приема препарата терапии 1, ДАИ, относительно пациентов, получавших препарат сравнительной терапии 2 тиотропия бромид, ИСП (ITT=анализ всех включенных пациентов).

Фиг. 4 показывает уменьшение частоты обострений умеренной и тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в течение предшествующего года лечения, после 52-недельного приема препаратов терапии 1, сравнительной терапии (2) (слева) и сравнительной терапии (3) (справа).

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления

Гликопиррония бромид, имеющий химическое название 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид, имеет два хиральных центра, соответствующих четырем различным стереоизомерам с конфигурациями (3R,2'R), (3S,2'R), (3R,2'S) и (3S,2'S). Гликопиррония бромид в форме любого из этих чистых энантиомеров или диастереомеров или любого их сочетания, можно использовать при осуществлении на практике настоящего изобретения. В одном варианте осуществления настоящего изобретения рацемическая смесь (3S,2'R) и (3R,2'S) 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромид, также известного как гликопирролат, является предпочтительной. Гликопиррония бромид присутствует в препарате в диапазоне количества 0,005-0,14% (по массе), предпочтительно 0,010-0,13% (по массе), более предпочтительно 0,015-0,04% (по массе), при

этом % (по массе) означает количество компонента по массе, в процентном выражении, относительно общей массы композиции.

Гликопирролат является коммерчески доступным и может быть синтезирован, например, методом, описанным в патенте США № 2956062 или в публикации Franko B.V. and Lunsford C.D., J. Med. Pharm. Chem., 2(5), 523-540, 1960, содержание обоих документов включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Формотерол представляет собой ДДБА, его получают разными способами, хорошо известными в данной области. Его молекула имеет два хиральных центра и может быть синтезирована в виде четырех независимых стереоизомеров. Как правило, в имеющихся на рынке препаратах используют энантиомер (R,R)-формотерол или, чаще, рацемическую смесь (R,R)- и (S,S)-формотерола. По настоящему изобретению можно использовать каждую из отдельных энантиомерных форм, а также их рацемические смеси. Предпочтительным формотероловым компонентом в препарате по изобретению является рацемическая смесь (R,R)- и (S,S)- свободного основания, или его соли, включая те, которые известны в данной области, или его сольвата. Предпочтительно соль формотерола представляет собой формотерола фумарат и более предпочтительно представляет собой водный сольват, известный как формотерола фумарат дигидрат. Формотерола фумарат дигидрат можно, например, использовать в препарате в количестве 0,005-0,07% по массе, предпочтительно 0,01-0,02% по массе, при этом % (по массе) означает количество компонента по массе, в процентном выражении, относительно общей массы композиции.

Композиция по настоящему изобретению также содержит ИКС беклометазона дипропионат (БДП) в качестве активного средства, помимо компонентов формотерола фумарата и гликопиррония бромида.

БДП, который может быть получен способами, хорошо известными в данной области, предпочтительно присутствует в препарате в количестве 0,07-0,41% по массе, предпочтительно 0,1-0,3% по массе, при этом % (по массе) означает количество компонента по массе, в процентном выражении, относительно общей массы композиции.

Пропеллентный компонент композиции может представлять собой любой сжиженный под давлением пропеллент и предпочтительно представляет собой гидрофторалкан (ГФА) или смесь разных ГФА, более предпочтительно выбранный из группы, состоящей из ГФА 134a (1,1,1,2-тетрафторэтан), ГФА 227 (1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан) и их смесей. Предпочтительным ГФА является ГФА 134a. ГФА могут присутствовать в препарате в диапазоне количеств 75-95% (по массе), предпочтительно 85-90% (по массе), при этом % (по массе) означает количество компонента по массе, в процентном выражении, относительно общей массы композиции.

Соразтворитель, включаемый в препараты по изобретению, имеет более высокую полярность, чем полярность пропеллента, и может включать одно или более таких веществ, как фармацевтически приемлемый спирт, в частности этанол или полиол, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин.

Предпочтительно соразтворитель выбирают из группы низших разветвленных или неразветвленных алкиловых (C₁-C₄) спиртов, таких как этанол и изопропиловый спирт. Предпочтительно соразтворитель представляет собой безводный этанол.

Концентрация соразтворителя будет варьироваться в зависимости от конечной концентрации активного ингредиента в препарате и от вида пропеллента. Например, этанол можно использовать в концентрации, подходящей для полного растворения активных ингредиентов в пропелленте, которая находится в диапазоне 5-25% (по массе), предпочтительно 8-20% (по массе), более предпочтительно 10-15% (по массе), при этом % (по массе) означает количество компонента по массе, в процентном выражении, относительно общей массы композиции. В одном из предпочтительных вариантов осуществления концентрация этанола составляет 12% (по массе).

Соотношение пропеллента и соразтворителя в препарате находится в диапазоне от 75:25 до 95:5 (по массе).

Кроме того, предусмотрено, что неорганическая кислота, добавляемая в препарат в качестве стабилизатора, присутствует в количестве, эквивалентном 0,1-0,6 мкг/мл препарата, предпочтительно 0,15-0,54 мкг/мл препарата, более предпочтительно 0,18-0,43 мкг/мл препарата, даже более предпочтительно 0,213-0,427 мкг/мл препарата 1М соляной кислоты (HCl). Наиболее предпочтительно, количество 1М HCl выбирают из 0,213 мкг/мл, 0,269 мкг/мл, 0,427 мкг/мл и 0,538 мкг/мл препарата.

HCl другой молярности или альтернативные неорганические кислоты (минеральные кислоты) могут заменять 1М HCl в препаратах по изобретению. Альтернативные кислоты могут представлять собой фармацевтически приемлемую одноосновную или многоосновную кислоту, такую как (но без ограничения) галогеноводородные кислоты (бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота и так далее), фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота и кислородосодержащие кислоты галогенов.

Фармацевтически активные компоненты композиции практически полностью и однородно растворены в смеси пропеллента и соразтворителя, т.е. композицию, таким образом, можно называть препаратом раствора.

Необязательно, композиции препарата раствора могут содержать другие фармацевтические эксципиенты или добавки, известные в данной области. В частности, композиции по настоящему изобретению

могут содержать один или более низколетучих компонентов. Низколетучие компоненты полезны для увеличения массового медианного аэродинамического диаметра (MMAD) аэрозольных частиц при нажатии на ингалятор и/или для улучшения растворимости активного ингредиента в смеси пропеллент/состастворитель.

Низколетучий компонент, в случае его присутствия, имеет давление пара при 25°C ниже 0,1 кПа, предпочтительно ниже 0,05 кПа. Примерами низколетучих компонентов являются сложные эфиры, такие как изопропилмирикат, аскорбилмирикат, сложные эфиры токоферола; гликоли, такие как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин; а также поверхностно-активные вещества, такие как насыщенные органические карбоновые кислоты (например, лауриновая, миристиновая, стеариновая кислота) или ненасыщенные карбоновые кислоты (например, олеиновая или аскорбиновая кислота).

Количество низколетучего компонента, в случае его присутствия, может варьироваться в диапазоне 0,1-10% (по массе), предпочтительно 0,5-5% (по массе), более предпочтительно 1-2% (по массе), при этом % (по массе) означает количество компонента по массе в процентном выражении относительно общей массы композиции.

В одном варианте осуществления в препарате отсутствует низколетучий компонент (например, изопропилмирикат), чтобы не увеличивать MMAD аэрозольных частиц при нажатии на ингалятор и/или не улучшать растворимость активного ингредиента в смеси пропеллент/состастворитель (например, если MMAD аэрозольных частиц и растворимость активного ингредиента являются подходящими в отсутствие низколетучего компонента, такого как изопропилмирикат, как правило, когда желательно добиваться относительно низкого MMAD аэрозольных частиц).

Предпочтительно препараты по настоящему изобретению не содержат эксципиенты (такие как сурфактанты или низколетучие компоненты), кроме состава растворителя, пропеллента и стабилизирующего количества кислоты.

Композиции по настоящему изобретению можно вдыхать из любого подходящего компрессорного ДАИ, известного квалифицированному специалисту. Нужные дозы отдельных фармацевтически активных компонентов препарата зависят от природы компонента, а также вида и степени тяжести болезненного состояния, но предпочтительно являются такими, что терапевтическое количество активного ингредиента доставляется при одном или двух нажатиях. В целом, дозы активного ингредиента находятся в диапазоне примерно 55-500 мкг за нажатие, например примерно 58-450 мкг за нажатие, и в конкретных вариантах осуществления их выбирают из 59,25, 118,5, 218,5, 237 и 437 мкг за нажатие. Квалифицированному специалисту в данной области известно, как определять соответствующую дозу каждого отдельного фармацевтически активного ингредиента.

Применительно к формотерола фумарату дигидрату, предпочтительная доза составляет примерно 0,5-50 мкг за нажатие, предпочтительно примерно 1-25 мкг за нажатие и более предпочтительно примерно 3-15 мкг за нажатие. В конкретных вариантах осуществления доза формотерола фумарата составляет 3, 6 или 12 мкг за нажатие.

Применительно к гликопиррония бромиду предпочтительная доза составляет примерно 0,5-100 мкг за нажатие, предпочтительно примерно 1-40 мкг за нажатие и более предпочтительно примерно 5-26 мкг за нажатие. В конкретных вариантах осуществления доза гликопиррония бромида составляет примерно 6,25, 12,5 или 25 мкг за нажатие.

Применительно к беклометазона дипропионату предпочтительная доза составляет примерно 10-2000 мкг за нажатие, предпочтительно примерно 20-1000 мкг за нажатие и более предпочтительно примерно 50-250 мкг за нажатие. В конкретных вариантах осуществления доза беклометазона дипропионата составляет примерно 50, 100, 200 или 400 мкг за нажатие.

Таким образом, в иллюстративной тройной комбинации по изобретению предпочтительную дозу в мкг/нажатие трех активных ингредиентов формотерола фумарата дигидрата/гликопиррония бромида/БДП выбирают, соответственно, из группы 3/6,25/50, 6/12,5/100, 6/12,5/200, 12/25/200 и 12/25/400.

Фармацевтический препарат по настоящему изобретению фасуют в ДАИ устройства, известные в данной области. Указанные устройства включают канистру с дозирующим клапаном. Нажатие на дозирующий клапан приводит к выпуску небольшой и точно отмеренной части аэрозольного препарата.

Канистра частично или полностью может быть выполнена из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Альтернативно, канистра может представлять собой пластиковую емкость или стеклянный контейнер с пластиковым покрытием.

В металлических канистрах внутренняя поверхность частично или полностью может быть выстлана инертным органическим покрытием. Примерами предпочтительных покрытий являются эпоксифенольные смолы, перфорированные полимеры, такие как перфторалкоксиалкан, перфторалкоксиалкилен, перфторалкилены, например политетрафторэтилен (тефлон), фторсодержащий этилен-пропилен (ФЭП), полиэфирсульфон (ПЭС) или смеси фторсодержащего этилен-пропилена с полиэфирсульфоном (ФЭП-ПЭС), либо их сочетания. Другими подходящими покрытиями могут быть полиамид, полиимид, полиамидимид, полифениленсульфид или их сочетания.

В конкретных вариантах осуществления можно использовать канистры, внутренняя поверхность которых покрыта ФЭП, ФЭП-ПЭС или тефлоном.

В предпочтительном варианте осуществления композицию хранят в алюминиевой емкости, которая изнутри может иметь покрытие из смолы, включающей фторсодержащую этилен-пропиленовую (ФЭП) смолу или смолу из смеси фторсодержащего этилен-пропилена с полиэфирсульфоном (ФЭП-ПЭС), либо их смесь или сочетание.

Подходящие емкости доступны от таких производителей, как, например, 3M, Presspart и Pressteck.

В других конкретных вариантах осуществления можно использовать канистры, выполненные из нержавеющей стали.

Контейнер закрыт дозирующим клапаном для доставки суточной терапевтически эффективной дозы активного ингредиента. Как правило, дозирующий клапан в сборке включает наконечник со сформированным в нем отверстием, корпус, прикрепленный к наконечнику, в котором находится мерная камера, стержень, состоящий из сердечника и удлинителя сердечника, внутреннее и внешнее уплотнение вокруг мерной камеры, пружину вокруг сердечника и прокладку для предотвращения утечки пропеллента через клапан.

Уплотняющая прокладка и уплотнение вокруг дозирующего клапана может представлять собой эластомерный материал, такой как ЭПМД, хлорбутиловый каучук, бромбутиловый каучук, бутиловый каучук или неопрен. ЭПМД каучуки являются особенно предпочтительными. Мерную камеру, сердечник и удлинитель сердечника изготавливают из соответствующих материалов, таких как нержавеющая сталь, полиэфир (например, полибутилентерефталат (ПБТ)) или ацетали. Пружину изготавливают из нержавеющей стали, в некоторых случаях с включением титана. Наконечник может быть выполнен из металла, например алюминия, алюминиевого сплава, нержавеющей стали или анодированного алюминия. Подходящие клапаны доступны от таких производителей, как Valois, Bepak plc и 3M-Neotech Ltd.

В другом предпочтительном варианте осуществления дозирующий клапан включает, по меньшей мере, прокладку из бутилового каучука. Среди бутиловых каучуков предпочтительными являются хлорбутиловый каучук и бромбутиловый каучук, и особенно предпочтительным является хлорбутиловый каучук. В наиболее предпочтительном дозирующем клапане все прокладки выполнены из одного и того же эластомерного материала, который выбирают из ЭПМД эластомера или бутилового каучука, и, в частности, бутиловый каучук выбирают из хлорбутилового или бромбутилового каучука. Конкретные примеры таких клапанов включают клапаны из бутилового каучука от VARI, Rexam и Coster и клапаны из бромбутилового каучука от Bepak (BK357).

ДАИ приводят в действие путем нажатия на дозирующий клапан, способный доставлять объем препарата, составляющий 25-100 мкл. В предпочтительных конкретных вариантах осуществления дозирующий клапан доставляет объем примерно 25, 50, 63 или 100 мкл при каждом нажатии.

В табл. 1 приведено конкретное количество 1M HCl, необходимое для стабилизации вводимого ДАИ препарата раствора фиксированной комбинации по изобретению в зависимости от нужного количества каждого активного ингредиента и от используемого объема дозирующего клапана.

Таблица 1

Конкретное количество 1M HCl для стабилизации вводимого ДАИ препарата раствора фиксированной комбинации в зависимости от нужного количества каждого активного ингредиента и от используемого объема дозирующего клапана

Формотерола фумарат дигидрат (мкг/акт)	Гликопиррония бромид (мкг/акт)	БДП (мкг/акт)	Объем дозирован- ного клапана (мкл)	1M HCl	
				(мкг/мкл)	(мкг/акт)
3	6,25	50	25	0,269	6,72
6	12,5	100	25	0,538	13,44
6	12,5	100	50	0,269	13,44
6	12,5	100	63	0,213	13,44
6	12,5	200	63	0,213	13,44
12	25	200	63	0,427	26,88
12	25	400	100	0,269	26,88

В частности, для фиксированной тройной комбинации по изобретению, включающей формотерола фумарат дигидрат в диапазоне 3-12 мкг за нажатие, необходимо количество 1M соляной кислоты в диапазоне 6,72-26,9 мкг за нажатие, и предпочтительно для фиксированной тройной комбинации, включающей 6 мкг за нажатие формотерола фумарата дигидрата, 12,5 мкг за нажатие гликопиррония бромид и 100 мкг за нажатие беклометазона дипропионата, необходимым количеством 1M соляной кислоты является 13,449 мкг за нажатие.

Каждую заполненную канистру для удобства помещают в соответствующее подающее устройство перед использованием, получая дозирующий ингалятор для введения лекарственного средства в легкие

пациента. Соответствующие подающие устройства включают, например, актуатор клапана и цилиндрический или конусообразный канал, через который лекарственное средство может доставляться из наполненной канистры через дозирующий клапан в рот пациента, например мундштук-актуатор. В типичной сборке стержень клапана расположен в блоке насадки с отверстием, ведущим в расширительную камеру. Расширительная камера имеет выходное отверстие, которое продолжается в мундштук. Как правило, подходящими являются отверстия (выходные) актуатора, имеющие диаметр в диапазоне 0,15-0,45 мм и длину 0,30-1,7 мм. Предпочтительно используют отверстие, имеющее диаметр 0,2-0,44 мм, например 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 или 0,42 мм.

В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения может быть полезно использовать отверстия актуатора, имеющие диаметр в диапазоне 0,10-0,22 мм, в частности 0,12-0,18 мм, такие как те, которые описаны в WO 03/053501, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Использование указанных мелких отверстий также может увеличивать продолжительность создания облака препарата и, таким образом, может облегчать координацию создания облака с медленным вдохом пациента.

Во избежание попадания воды в препарат ДАИ может быть обернут гибкой упаковкой, способной противостоять проникновению воды. Также может быть желательно включать в упаковку материал (например, молекулярное сито), способный поглощать любую влагу, попадающую в канистру, или любой пропеллент и соразтворитель, который может протекать из канистры.

Необязательно, ДАИ устройство, заполненное препаратом по настоящему изобретению, можно использовать вместе с соответствующими вспомогательными устройствами, способствующими правильному использованию ингалятора. Указанные вспомогательные устройства коммерчески доступны и в зависимости от их формы и размера известны как "спейсерные устройства", "резервуары" или "расширительные камеры". Volumatic™, например, является одним из наиболее широкоизвестных и используемых резервуаров, в то же время Aerochamber™ является одним из наиболее широкоиспользуемых и известных спейсерных устройств. Подходящая расширительная камера описана, например, в WO 01/49350, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Препарат по настоящему изобретению также можно использовать с обычными активируемыми дыханием компрессорными ингаляторами, такими как те, которые известны под зарегистрированными названиями Easi-Breath™ и Autohaler™.

Кроме того, композицию по изобретению можно вводить через актуатор, снабженный механическим или электронным счетчиком доз, или индикатором доз, известным в данной области, который может быть установлен сверху на актуаторе или встроен внутри актуатора. Такой счетчик доз, или индикатор доз, может показывать, соответственно, число или диапазон введенных доз и/или число или диапазон доз, остающихся в канистре.

Эффективность ДАИ устройства зависит от дозы, которая откладывается в соответствующем участке легких. На отложение влияет аэродинамическое распределение по размерам частиц препарата, которое может быть охарактеризовано *in vitro* с помощью нескольких параметров.

Аэродинамическое распределение по размерам частиц препарата по настоящему изобретению можно характеризовать при помощи каскадного импактора методом, описанным в European Pharmacopoeia 6th edition, 2009 (6.5), part 2.09.18. Прибор E, который работает в диапазоне скоростей потока от 30 л/мин до 100 л/мин, или прибор D - каскадный импактор Андерсена (КИА) - который работает при скорости потока 28,3 л/мин. Отложение лекарственного средства на каждой ступени КИА определяют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Можно определять следующие параметры частиц, выпускаемых компрессорным ДАИ:

- i) массовый медианный аэродинамический диаметр (MMAD) представляет собой диаметр, соответствующий среднему значению массовых аэродинамических диаметров выпускаемых частиц;
- ii) доставляемую дозу рассчитывают на основании значения кумулятивного отложения в КИА, деленного на число нажатий в эксперименте;
- iii) вдыхаемую дозу (дозу тонкодисперсных частиц=FPD) получают на основании значения отложения от стадий 3 (S3) до фильтра (AF) в КИА, что соответствует частицам с диаметром $\leq 4,7$ мкм, деленного на число нажатий в эксперименте;
- iv) вдыхаемую фракцию (фракцию тонкодисперсных частиц=FPD), которая представляет собой отношение, в процентах, между вдыхаемой дозой и доставляемой дозой; и
- v) дозу "сверхмелких" частиц получают на основании значения отложения от стадий 6 (S6) до фильтра, что соответствует частицам с диаметром $\leq 1,1$ мкм, деленного на число нажатий в эксперименте.

Растворы по настоящему изобретению способны обеспечивать при нажатии ДАИ устройства, в котором они содержатся, общую FPF выше 40%, предпочтительно выше 50%, более предпочтительно выше 60%.

Кроме того, препараты по настоящему изобретению способны обеспечивать при нажатии фракцию выпущенных частиц с диаметром, равным или меньшим чем 1,1 мкм, что определяют по содержанию S6-AF каскадного импактора Андерсена, превышающую или равную 30% от общей дозы тонкодисперсных

частиц, собранных на стадиях S3-AF импактора. Предпочтительно фракция выпущенных частиц с диаметром, равным или меньшим чем 1,1 мкм, превышает или равна 40%, более предпочтительно превышает 50%, даже более предпочтительно превышает 60%, наиболее предпочтительно превышает 70%. В некоторых из этих вариантов осуществления в препарате отсутствует низколетучий компонент (например, изопропилмиристат).

Следующий аспект настоящего изобретения относится к способу заполнения аэрозольного ингалятора композицией по настоящему изобретению. Для изготовления крупногабаритных партий для коммерческого производства заполненных канистр можно использовать обычные методы и оборудование для производства нефасованной продукции, известные специалистам в области производства фармацевтических аэрозолей.

Первый способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола fumarата и беклометазона дипропионата, необязательно, в соразвителе (например, этаноле), минеральной кислоты, пропеллента, включающего ГФА, и, необязательно, низколетучего компонента при температуре от -50 до -60°C, при которой препарат не испаряется;

б) заполнение ингалятора на холоду полученным раствором и

с) установку клапана на пустую канистру и опрессовку.

Альтернативный способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола fumarата и беклометазона дипропионата в соразвителе (например, этаноле), минеральной кислоты и, необязательно, низколетучего компонента;

б) заполнение открытой канистры нефасованным раствором;

с) установку клапана на канистру и опрессовку и

д) заполнение под давлением канистры ГФА пропеллентом через клапан.

Следующий альтернативный способ включает:

а) получение раствора гликопиррония бромид, формотерола fumarата, беклометазона дипропионата и минеральной кислоты, необязательно, в соразвителе (например, этаноле), необязательно, низколетучего компонента и ГФА пропеллента с использованием находящегося под давлением сосуда;

б) установку клапана на пустую канистру и опрессовку и

с) заполнение канистры под давлением конечным раствором препарата через клапан.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения кислород практически удален из свободного пространства над продуктом в аэрозольной канистре общепринятыми методами с целью дальнейшей стабилизации формотеролового компонента, особенно при высоких концентрациях кислоты. Это можно осуществлять разными путями в зависимости от способа заполнения контейнера. Удаление воздуха можно осуществлять путем вакуумной опрессовки или при помощи пропеллента, например. В предпочтительном варианте осуществления второй способ заполнения, описанный выше, модифицируют для включения удаления кислорода в этап (с) за счет вакуумной опрессовки.

Упакованные препараты по настоящему изобретению являются стабильными в течение длительных периодов времени при хранении в нормальных условиях температуры и влажности. В предпочтительном варианте осуществления упакованные препараты являются стабильными в течение по меньшей мере 6 месяцев при 25°C и 60% RH, более предпочтительно в течение по меньшей мере 1 года, наиболее предпочтительно в течение по меньшей мере 2 лет. Стабильность оценивают путем измерения содержания остаточного активного ингредиента. Используемый в настоящем документе термин "стабильный" препарат означает препарат, сохраняющий по меньшей мере примерно 85%, предпочтительно по меньшей мере примерно 90%, и наиболее предпочтительно по меньшей мере примерно 95% остаточного содержания каждого активного ингредиента в конкретной временной точке, при измерении методом ВЭЖХ в УФ и видимой области спектра.

Оптимизированные стабильные препараты соответствуют спецификациям, приведенным в руководстве ICH Q1B или CPMP/QWP/122/02 Rev.1, содержание которого включено в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, относящимся к тестированию стабильности лекарственного препарата с целью регистрации лекарственного средства.

Композиции комбинированного препарата по настоящему изобретению могут быть использованы для профилактических целей или терапевтических целей, или для облегчения симптомов широкого спектра состояний и, таким образом, в одном аспекте изобретение относится к применению любой из этих фармацевтических композиций в качестве лекарственного средства. В частности, комбинированные препараты по настоящему изобретению являются полезными для предотвращения или лечения многих респираторных заболеваний, таких как астма всех видов и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Настоящий препарат в фиксированной комбинации является особенно эффективным для уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ (например, примерно на 30%) у пациентов, которые получали ингаляционную терапию фиксированной или свободной (открытой) двойной комбинацией лекарственных средств, относящихся к классам ИКС+ДЦБА, ИКС+ДЦМА, ДЦБА+ДЦМА, или одним ле-

карственным средством ДДМА в течение вплоть до по меньшей мере двух месяцев до проведения скрининга, и которые перенесли более одного обострения в предшествующем году.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, путем введения субъекту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества ингаляционной фармацевтической композиции, содержащей фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола, либо его сольвата или соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20% и, в частности, примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии, приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС.

В предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, путем введения субъекту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества ингаляционной фармацевтической композиции, содержащей фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола, либо его сольвата или соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20% и, в частности, примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии, приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом один ДДМА представляет собой тиотропия бромид.

В более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, путем введения субъекту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества ингаляционной фармацевтической композиции, содержащей фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола, либо его сольвата или соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20% и, в частности, примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии, приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом ДДБА представляет собой формотерола фумарат и ИКС представляет собой беклометазона дипропионат.

В еще более предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, путем введения субъекту, который нуждается в этом, терапевтически эффективного количества ингаляционной фармацевтической композиции, содержащей фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола фумарата дигидрата и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в ГФА 134a пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит 1М HCl в качестве стабилизатора, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20% и, в частности, примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии, приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом один ДДМА представляет собой сухой порошок тиотропия бромида для ингаляции (ИСП Spiriva Handihaler) и ДДБА+ИКС представляет собой формотерола фумарат+беклометазона дипропионат, растворенные в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора (фостер, ДАИ).

Таким образом, в другом аспекте изобретение относится к фармацевтическому аэрозольному пре-

парату для ингаляции, содержащему фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола или его соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора;

для применения с целью уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов с ХОБЛ, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20%, предпочтительно примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС.

В другом предпочтительном аспекте изобретение относится к фармацевтическому аэрозольному препарату для ингаляции, содержащему фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола, либо его сольвата или соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора;

для применения с целью уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов с ХОБЛ, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20%, предпочтительно примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии, приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом один ДДМА представляет собой тиотропия бромид.

В другом более предпочтительном аспекте изобретение относится к фармацевтическому аэрозольному препарату для ингаляции, содержащему фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола, либо его сольвата или соли и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора;

для применения с целью уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов с ХОБЛ, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20%, предпочтительно примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом ДДБА представляет собой формотерола фумарат и ИКС представляет собой беклометазона дипропионат.

В другом, еще более предпочтительном аспекте изобретение относится к фармацевтическому аэрозольному препарату для ингаляции, содержащему фиксированную комбинацию:

- (a) гликопиррония бромида;
- (b) формотерола фумарата дигидрата и
- (c) беклометазона дипропионата,

все из которых полностью растворены в ГФА 134a пропелленте и соразвителе, при этом препарат также содержит 1М HCl в качестве стабилизатора;

для применения с целью уменьшения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ в подгруппе пациентов с ХОБЛ, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, предпочтительно при этом частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ уменьшается на более чем 20%, предпочтительно примерно на 29% в сравнении с результатом ингаляционной терапии приготовленной для немедленного введения открытой тройной комбинацией одного ДДМА и комбинации с фиксированными дозами ДДБА+ИКС, при этом (i) один ДДМА представляет собой сухой порошок тиотропия бромида для ингаляции (предпочтительно ИСП Spiriva Handihaler), и (ii) ДДБА+ИКС представляет собой формотерола фумарат+беклометазона дипропионат, растворенные в гидрофторалкановом (ГФА) пропелленте и соразвителе; и также содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизатора (предпочтительно фосфор, ДАИ).

В соответствии с определением организации "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD)" (2015)

- слабая ХОБЛ (GOLD 1) характеризуется $FEV_1 \geq 80\%$ от прогнозируемой величины;
- умеренная ХОБЛ (GOLD 2) характеризуется $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ от прогнозируемой величины;
- тяжелая ХОБЛ (GOLD 3) характеризуется $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ от прогнозируемой величины; и

очень тяжелая ХОБЛ (GOLD 4) характеризуется $FEV_1 < 30\%$ от прогнозируемой величины.

FEV_1 представляет собой объем форсированного выдоха за одну секунду.

GOLD определяет обострение ХОБЛ как острое состояние, характеризующееся усилением симптомов респираторного заболевания у пациента, которое выходит за рамки нормальных ежедневных вариаций и приводит к замене лекарственных препаратов.

Как показано в приведенных ниже примерах, фиксированная комбинация гликопиррония бромида, формотерола и беклометазона дипропионата приводила к уменьшению частоты обострений в подгруппе пациентов с тяжелой или очень тяжелой ХОБЛ, в сравнении с открытой тройной комбинацией одного ДДМА и фиксированной комбинации ДДБА+ИКС. Исследование, описанное ниже, проводили на протяжении 1 года, срока, признанного регулирующими органами и клиническим сообществом в качестве наиболее подходящего для оценки влияния различных методов лечения на обострения, и это исследование обладало достаточной мощностью для выявления различий между вариантами лечения.

Обострения ХОБЛ связаны со значительным количеством осложнений и случаев смерти. Вследствие этого, частота обострений является ключевым компонентом оценки потенциального риска для отдельных пациентов, и предотвращение обострений является основной целью лечения. Фиксированная комбинация по изобретению была эффективна для уменьшения частоты умеренных и тяжелых обострений в сравнении с одним лишь тиотропием. Интересно, что величина эффекта была выше у пациентов, имевших в анамнезе ≥ 2 обострений, в сравнении с пациентами, перенесшими одно обострение в предшествующем году. В сравнении с лечением одним препаратом тиотропия плюс фиксированная комбинация формотерола и беклометазона дипропионата фиксированная комбинация по изобретению приводила к значительному уменьшению частоты обострений, особенно у субъектов, перенесших два или более обострений в предшествующем году.

Описанный ниже дизайн исследования гарантировал, что никто из пациентов не будет получать меньше лечения относительно предыдущей тройной терапии. Все пациенты перенесли ≥ 1 обострения в предшествующем году, когда получали лечение препаратами ДДМА, ДДМА/ДДБА, ИКС/ДДБА или ИКС и ДДМА. Следовательно, в исследование была включена определенная подгруппа пациентов, имеющих тяжелую ХОБЛ, т.е. сильно выраженные симптомы и риск обострений. Таким образом, группа пациентов с ХОБЛ, перенесших 2 или более обострений в предшествующем году, представляет собой четко определенное подмножество, составляющее примерно 20% от всех пациентов с ХОБЛ, как описано, например, в Naughtney et al., Eur. Resp. J. 2014, 43:993-1002.

Исследование, описанное ниже, предоставляет неопровержимые доказательства пользы тройного препарата в одном ингаляторе, который приводит к уменьшению умеренных/тяжелых обострений в сравнении с существующими методами лечения. Хотя, в целом, не было разницы в частоте обострений при использовании фиксированной комбинации по изобретению в сравнении с использованием тиотропия в качестве одного средства плюс фиксированная комбинация беклометазона дипропионата и формотерола, первый из методов лечения оказывал больший эффект у пациентов, имеющих в анамнезе ≥ 2 обострений в предшествующем году. Это благоприятное отличие было весьма неожиданным. Поскольку соблюдение режима лечения вряд ли является основной проблемой в клинических испытаниях, где уровень приверженности лечению обычно высок, улучшенные результаты лечения фиксированной комбинацией по изобретению объясняются самой комбинацией, а не различиями в уровне соблюдения режима лечения в сравнении с использованием открытой комбинации. Однако использование одного ингаляционного терапевтического средства имеет дополнительное потенциальное преимущество в реальных клинических условиях (т.е. не в испытании), где соблюдение режима лечения, вероятно, будет выше по сравнению с использованием отдельных ингаляторов.

Другие признаки изобретения станут очевидными при ознакомлении со следующим далее описанием иллюстративных вариантов осуществления, которые приведены для иллюстрации изобретения и не должны ограничивать его.

Примеры

Пример 1. Получение аэрозольного препарата раствора фиксированной тройной комбинации.

Композицию формотерола fumarата дигидрата (ФФ), беклометазона дипропионата (БДП) и гликопиррония бромида (ГБ) получали, как показано в табл. 2, и упаковывали в алюминиевые канистры с ФЭП покрытием с ЭПМД клапанами, имеющие 63-мкл мерную камеру.

Таблица 2

Состав аэрозольного препарата раствора фиксированной тройной комбинации формотерола фумарата (ФФ) дигидрата, гликопиррония бромид (ГБ) и беклометазона дипропионата (БДП)
Содержание в % по массе означает процентное содержание по массе каждого компонента относительно общей массы композиции

Компонент	Масса в мкг за нажатие (63 мкл)	Масса в мкг/мкл	Содержание, % (по массе)
БДП	100	1,59	0,135
ФФ дигидрат	6	0,095	0,0081
ГБ	12,5	0,20	0,0169
Этанол (безводный)	8856	140,57	12,000
1M HCl	13,44	0,213	0,0182
ГФА 134a	64812	1028,76	87,82

Пример 2. Сравнение введения препарата (1) по изобретению с введением препаратов сравнительной терапии (2) и сравнительной терапии (3).

Препарат терапии (1) представляет собой вводимый ДАИ препарат с фиксированными дозами раствора примера 1, представляющего собой тройную комбинацию беклометазона дипропионата (БДП), по 100 мкг за нажатие, формотерола фумарата (ФФ) дигидрата, по 6 мкг за нажатие, и гликопиррония бромида (ГБ), по 12,5 мкг за нажатие, вводимого двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.).

Препарат сравнительной терапии (2) представляет собой вводимый ИСП препарат тиотропия бромида (Тю), по 18 мкг за нажатие (Spiriva Handihaler), вводимый за одно нажатие один раз в сутки.

Препарат сравнительной терапии (3) представляет собой приготовленную для немедленного введения тройную комбинацию из вводимого ДАИ препарата с фиксированными дозами двойной комбинации БДП, по 100 мкг за нажатие, и ФФ, по 6 мкг за нажатие, который вводят два раза в сутки (b.i.d.), плюс вводимый ИСП препарат тиотропия бромида, по 18 мкг за нажатие, который вводят за одно нажатие один раз в сутки.

Эффективность препарата терапии (1) сравнивали с эффективностью препарата сравнительной терапии (2) и эффективностью препарата сравнительной терапии (3).

Пациентов классифицировали в соответствии с системой классификации организации "Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких" (GOLD, 2014) как пациентов, имеющих симптомы (показатель САТ ≥ 10), с высоким риском ограничения воздушного потока, тяжелым/очень тяжелым функциональным ограничением и с высоким риском развития обострения (в целом, классы С и D по классификации GOLD), каковыми являлись пациенты, перенесшие ≥ 2 обострений в год или перенесшие ≥ 1 обострения, приводящего к госпитализации.

Основные базовые характеристики субъектов:

- 1) после сальбутамола $FEV_1 < 50\%$ от прогнозируемой нормальной величины и $FEV_1/FVC < 0,7$;
- 2) перенесли по меньшей мере одно обострение в течение предшествующих 12 месяцев; и
- 3) пациенты с симптомами, имеющие показатель САТ ≥ 10 (в соответствии с оценочным тестом ХОБЛ (САТ) (<http://www.catestonline.org/>) и фокальный показатель BDI ≤ 10 (коэффициент исходного уровня диспноэ в соответствии с публикацией Mahler D.A. et al. Chest 85, 751-758, 1984), были определены как пациенты, имеющие тяжелую/очень тяжелую ХОБЛ.

Было проведено двойное слепое, контролируемое с помощью двух плацебо, рандомизированное, многонациональное, многоцентровое, с 3 параллельными группами, контролируемое активным препаратом сравнения исследование. Исследование включало однедельный период предварительного скрининга, двухнедельный подготовительный период и 52-недельный период лечения. Во время подготовительного периода субъекты получали 18 мкг вводимого ИСП (Spiriva Handihaler) Тю один раз в сутки, при этом во время периода лечения одна группа (группа 1) субъектов получала две ингаляции препарата терапии (1) в общей суточной дозе 400 мкг БДП, 24 мкг ФФ и 50 мкг ГБ, другая группа (группа 2) получала препарат сравнительной терапии (2) в общей суточной дозе 18 мкг и другая группа (группа 3) получала препарат сравнительной терапии (3) в общей суточной дозе 400 мкг БДП, 24 мкг ФФ и 18 мкг Тю.

Первичный скрининг проходили 3433 субъекта, из которых 2691 субъекта рандомизировали в три группы, группу 1 с 1078 субъектами, группу 2 с 1075 субъектами и группу 3 с 538 субъектами. В группе 1 986 (91,5%) субъектов участвовали в исследовании до завершения, в группе 2 914 (85,0%) участвовали в исследовании до завершения и в группе 3 496 (92,2%) субъектов участвовали в исследовании до завер-

шения.

Все пациенты в период времени вплоть до двух месяцев до скрининга получали двойную ингаляционную терапию препаратами ИКС+ДДБА, или ИКС+ДДМА, или ДДБА+ДДМА, либо одиночную ингаляционную терапию ДДМА.

Все виды ингаляционной терапии, получаемые пациентами в период времени вплоть до двух месяцев до скрининга, включали обычные имеющиеся на рынке препараты и состояли в приеме двойных комбинаций препаратов или одного препарата ДДМА, которые содержали активные ингредиенты, приведенные в табл. 3.

Таблица 3

Виды ингаляционной терапии, получаемой в период времени вплоть до двух месяцев до скрининга

Класс	Лекарственные средства
ИКС+ДДБА	Фиксированные комбинации; БДП+ФОРМОТЕРОЛ; БУДЕЗОНИД+ФОРМОТЕРОЛ или ФЛУКАЗОН+САЛЬМЕТЕРОЛ Свободные (открытые) комбинации: БДП, БУДЕЗОНИД, ЦИКЛЕЗОНИД или ФЛУКАЗОН + ФОРМОТЕРОЛ, ИНДАКАТЕРОЛ или САЛЬМЕТЕРОЛ
ИКС+ДДМА	БДП, БУДЕЗОНИД, ЦИКЛЕЗОНИД или ФЛУКАЗОН + ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД или ТИОТРОПИЙ
ДДБА+ДДМА	ФОРМОТЕРОЛ, ИНДАКАТЕРОЛ или САЛЬМЕТЕРОЛ + ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД или ТИОТРОПИЙ
ДДМА	ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД или ТИОТРОПИЙ

В группе 1 пациентов, получавших препарат терапии (1) по изобретению, имело место статистически достоверное уменьшение частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ примерно на 20% в сравнении с группой 2 (лечение препаратом сравнительной терапии 2) как у всех пациентов, так и в подгруппе пациентов, перенесших одно обострение в предшествующем году лечения (см. фиг. 2 и 3). В группе 1 пациентов также имело место статистически достоверное уменьшение частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ примерно на 28% в сравнении с группой 2 (лечение препаратом сравнительной терапии 2) у пациентов, перенесших более 1 обострения в предшествующем году лечения (см. фиг. 2).

В группе 1 пациентов, получавших препарат терапии (1) по изобретению, также имело место статистически достоверное и клинически значимое более существенное уменьшение частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ на примерно 30% в сравнении с группой 3 (лечение препаратом сравнительной терапии (3) в подгруппе пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения (см. фиг. 1).

Популяция пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году получения ингаляционной терапии, приведена в табл. 4 настоящего документа, при этом для каждой группы лечения (1, 2 или 3) указано число пациентов и вид предыдущей терапии, получаемой в период времени вплоть до двух месяцев до скрининга.

Таблица 4

Число пациентов, перенесших более одного обострения в предшествующем году лечения, входящих в группы лечения 1, 2 и 3, и вид предыдущей терапии, получаемой ими в период времени вплоть до двух месяцев до скрининга

	Группа 1 Препарат терапии 1 n (%)	Группа 2 Препарат сравнительной терапии 2 n (%)	Группа 3 Препарат сравнительной терапии 3 n (%)	Всего
ИКС/ДДБА	161 (75,59)	183 (79,57)	78 (75,73)	422

ИКС/ДДМА	7 (3, 29)	5 (2, 17)	5 (4, 85)	17
ДДБА/ДДМА	19 (8, 92)	22 (9, 57)	12 (11, 65)	53
ДДМА	26 (12, 21)	20 (8, 70)	8 (7, 77)	54
Всего	213	230	103	546

Результаты лечения вводимой ДАИ тройной комбинацией с фиксированными дозами БДП+ФФ+ГБ b.i.d (группа 1, лечение препаратом терапии 1) продемонстрировали статистически достоверное превосходство над монотерапией ДДМА (Tio), вводимой ИСП один раз в сутки (группа 2, лечение препаратом сравнительной терапии 2) но, что крайне удивительно, результаты лечения в группе 1 также статистически достоверно превосходили даже результаты лечения приготовленной для немедленного введения тройной комбинацией из двойной комбинации БДП+ФФ, вводимой ДАИ b.i.d, плюс Tio, вводимый ИСП, один раз в сутки (группа 3, лечение препаратом сравнительной терапии 3).

Как показано на фиг. 4, в подгруппах пациентов, перенесших более 1 обострения в предшествующем году, уменьшение частоты умеренных или тяжелых обострений в группе 1 с лечением препаратом терапии (1) было большим в сравнении с группой 2, в которой пациенты получали препарат сравнительной терапии (2) (см. фиг. 4, слева), и группой 3, в которой пациенты получали лечение препаратом сравнительной терапии (3) (см. фиг. 4, справа). Примечательно, что вводимый ДАИ препарат раствора фиксированной комбинации БДП/ФФ/ГБ ввиду его характеристик распределения частиц по размерам приводил к значительному уменьшению обострений на 29% в сравнении с результатами в группе 3 с лечением препаратами сравнительной терапии (3), в подгруппе пациентов, перенесших ≥ 2 обострений в предшествующем году.

В настоящем документе, если указаны численные границы или диапазоны, то они включают конечные значения. Кроме того, все значения и поддиапазоны в пределах численных границ, или диапазонов, специально включены в них, как если бы это было конкретно указано.

Очевидно, что многочисленные модификации и вариации настоящего изобретения возможны в свете изложенных выше идей. Вследствие этого, необходимо понимать, что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения изобретение может быть осуществлено на практике иначе, чем конкретно описано в настоящем документе.

Все патенты и другие литературные источники, упомянутые выше, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме, как если бы они были приведены полностью.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ уменьшения частоты обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени в подгруппе пациентов с более чем одним обострением в течение предыдущего года терапии путем введения двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.) субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции для ингаляции, содержащей фиксированную комбинацию

- (a) гликопиррония бромида в количестве, достаточном для доставки от 5 до 26 мкг за нажатие;
- (b) формотерола в количестве, достаточном для доставки от 3 до 15 мкг за нажатие; и
- (c) дипропионата беклометазона (БДП) в количестве, достаточном для доставки от 50 до 250 мкг за нажатие,

все из которых полностью растворены в пропелленте на основе гидрофторалкана (ГФА) и соразтворителе, при этом указанная фармацевтическая композиция для ингаляции дополнительно содержит неорганическую кислоту в качестве стабилизирующего средства, при этом скорость обострения ХОБЛ умеренной/тяжелой степени снижается на более чем 20% по сравнению со сравнительной ингаляционной терапией, включающей введение тройной комбинации из одного длительно действующего мускаринового антагониста (ДДМА), состоящего из тиотропия бромида 18 мкг за нажатие, одним нажатием один раз в день, и фиксированной дозы комбинации длительно действующего β -2-агониста (ДДБА) и ингаляционного кортикостероида (ИКС), состоящей из раствора дозирующего аэрозольного ингалятора (ДАИ) с фиксированной дозой формотерола 6 мкг за нажатие и беклометазона дипропионата 100 мкг за нажатие, вводимого двумя нажатиями два раза в сутки (b.i.d.).

2. Способ по п.1, где частота обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ снижается на 29%.

3. Способ уменьшения частоты обострений ХОБЛ умеренной/тяжелой степени по п.1, осуществляемый путем введения ингаляционной фармацевтической композиции, состоящей из фиксированной комбинации

- (а) гликопиррония бромида 12,5 мкг за нажатие;
 (б) дигидрата fumarата формотерола 6 мкг за нажатие и
 (с) беклометазона дипропионата (БДП) по 100 мкг за нажатие,

которые все полностью растворены в ГФА 134а, 87,82% мас./мас., безводного этанола 12% мас./мас. и 1М HCl по 13,44 мкг за нажатие, вводимой двумя нажатиями два раза в сутки для снижения частоты обострений умеренной/тяжелой ХОБЛ на более чем 20% по сравнению со сравнительной ингаляционной терапией открытой тройной комбинацией тиотропия бромида в виде сухого порошка для ингаляции 18 мкг за нажатие один раз в день и комбинации с фиксированными дозами fumarата формотерола дигидрата по 6 мкг за нажатие и беклометазона дипропионата 100 мкг за нажатие, растворенных в безводном этаноле ГФА 134а, и стабилизирующем количестве 1М HCl, которую вводят двумя нажатиями два раза в сутки.

4. Способ по п.1, где подгруппа пациентов с более чем одним обострением в году, предшествующем лечению, получала вплоть до двух месяцев до скрининга двойную ингаляционную терапию с ИКС и ДДБА, или ИКС и ДДМА, или ДДБА и ДДМА, или однократную ингаляционную терапию с ДДМА.

5. Способ по п.1, где подгруппа пациентов с более чем одним обострением в году, предшествующем лечению, получала вплоть до двух месяцев до скрининга двойную ингаляционную терапию, включающую фиксированную комбинацию БДП и формотерол; будесонид и формотерол или флутиказон и сальметерол или свободную комбинацию из БДП, будесонида, циклезонида или флутиказон и формотерола, индакатерол или сальметерол или БДП, будесонид, циклезонид или флутиказон и гликопиррония бромид или тиотропий или формотерол, индакатерол или сальметерол и гликопиррония бромид или тиотропий, или один ДДМА, выбранный из гликопиррония бромида или тиотропия.

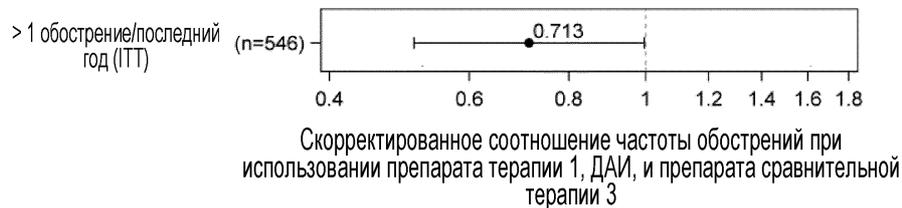
6. Способ по п.1, где указанная подгруппа пациентов перенесла 2 или больше обострений в течение года, предшествующего лечению.

7. Способ по п.1, где формотерол представляет собой дигидрат формотерола fumarата.

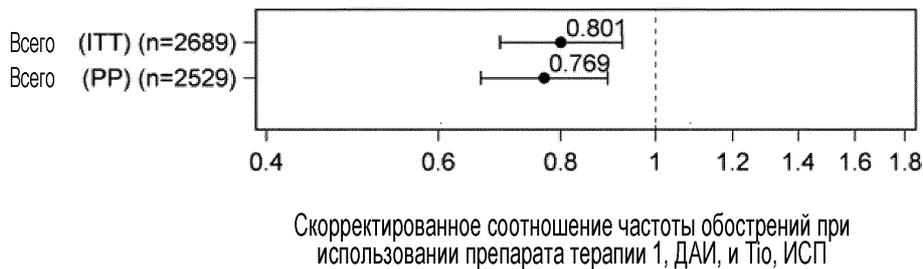
8. Способ по п.1, где гликопиррония бромид представляет собой рацемическую смесь (3S,2'R) и (3R,2'S) 3-[(циклопентилгидроксифенилацетил)окси]-1,1-диметилпирролидиния бромида.

9. Способ по п.1, где фармацевтическая композиция не содержит эксципиентов, кроме этанола, ГФА пропеллента и соляной кислоты.

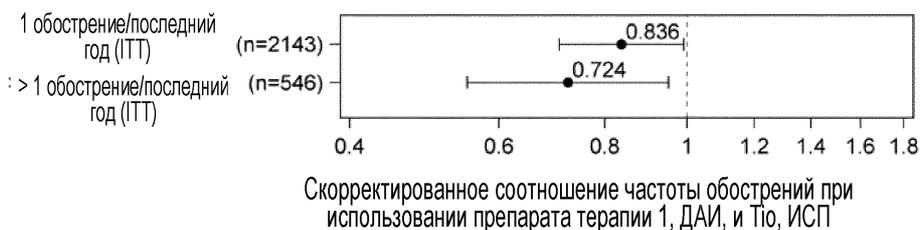
10. Способ по п.1, где фармацевтическую композицию вводят из контейнера, содержащего дозирующий клапан, способный доставлять объем примерно 63 мкл за одно нажатие.



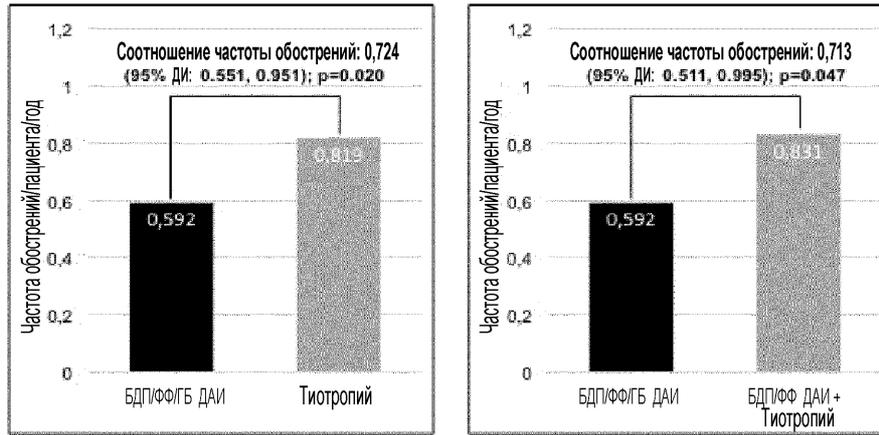
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

